

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 37/02	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/15753 (43) 国際公開日 1993年8月19日 (19.08.1993)
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00189 (22) 国際出願日 1993年2月15日 (15. 02. 93) (30) 優先権データ 特願平4/59549 1992年2月14日 (14. 02. 92) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 科研製薬株式会社 (KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒113 東京都文京区本駒込二丁目28番8号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 綿貫 充 (WATANUKI, Mitsuru) (JP/JP) 中村 勉 (NAKAMURA, Tsutomu) (JP/JP) 小川 勝 (OGAWA, Masaru) (JP/JP) 〒607 京都府京都市山科区四ノ宮南河原町14番地 科研製薬株式会社 中央研究所内 Kyoto, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村静男; 外 (NAKAMURA, Shizuo et al.) 〒110 東京都台東区東上野1丁目25番12号 熊切ビル2階 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : REMEDY FOR AIRWAY DISEASES (54) 発明の名称 気道系疾患治療剤 (57) Abstract A remedy for airway diseases containing a basic fibroblast proliferating factor and/or a homolog thereof as the active ingredient; a remedy for airway diseases comprising a human basic fibroblast proliferating factor and/or a homolog thereof which basic fibroblast proliferating factor and/or a homolog thereof causes a microbe or a cultured cell to produce by gene recombination technology; and a method of treating airway diseases by administering these remedies.</p>		

ATTORNEY DOCKET NO.: 11617-004-999
SERIAL NO.: 10/538,695
REFERENCE: B01

(57) 要約

本発明は、塩基性線維芽細胞増殖因子および／またはその同族体を有効成分として含有する気道系疾患治療剤、塩基性線維芽細胞増殖因子および／またはその同族体が、遺伝子組換え技術により微生物または培養細胞に産生させたヒト塩基性線維芽細胞増殖因子および／またはその同族体である気道系疾患治療剤およびこれらの気道系疾患治療剤を投与する気道系疾患治療方法に関する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB オバルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロヴァキア
CZ チェコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
FI フィンランド
ES スペイン

FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア

MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
VN ベトナム

明 細 書

発 明 の 名 称

気道系疾患治療剤

技 術 分 野

本発明は、アレルギー性、非アレルギー性気道系疾患等、また酸等の気道障害物質吸入により生じた、気道あるいは気管支部の障害を治療するための気道系疾患治療剤に関する。

背 景 技 術

アレルギー性、非アレルギー性の喘息あるいは慢性または急性気管支炎などの気道系疾患の治療には、気管支拡張剤としてキサンチン誘導体、 β 交感神経受容体刺激剤、抗コリン剤等が治療に用いられている。剤型としては様々で、錠剤、散剤、顆粒剤、坐剤、シロップ剤、静注用剤、皮下注用剤、筋注用剤さらに吸入剤等、患者の重症度や年齢等により使い分けられている。

また、主に中等症以上の上記疾患の治療には、抗炎症作用を持つステロイド剤が用いられる。この薬剤は抗炎症作用の他に、 β 受容体の不全状態を改善する作用を有することが知られている。投与方法としては、現在静脈注射が主であるが、最近では、この種の薬剤の吸入による投与の有用性が強調されている。

アレルギー性の喘息あるいは慢性または急性気管支炎などの気道系疾患の予防薬として抗アレルギー剤が用いられているが、この薬剤はヒスタミン、ロイコトリエン等のメディエーターに対する拮抗作用やマスト細胞からのメディエーターの遊離を抑制することにより作用を発現する。

最近、麻黄剤、柴胡剤、補益剤等の漢方製剤が、それぞれ単独あるいはこれらの併用で上記疾患の治療に用いられている。さらに、アレルゲンエキス等による特異療法、その奏功機序は明らかとされていないが金剤、細菌ワクチン、ヒスタミン加 γ -グロブリン等の非特異的変調療法剤も用いられている。

その他、呼吸器系疾患に起因する気道系疾患では、上記薬剤の他に、例えば感染症によるものであれば抗生物質を投与するなど、各疾患に応じた治療が施される。

酸や有機溶剤等の気道障害物質の吸入また熱風の吸入等により生じた気道系疾患（傷害）は、自然治癒を待つ他にステロイド剤等の抗炎症剤や感染症対策に抗生物質が用いられる。

塩基性線維芽細胞増殖因子（塩基性線維芽細胞成長因子ともいう。以下、bFGFという。）は、ヒトその他特定の哺乳動物の脳下垂体、脳、網膜、黄体、副腎、腎、胎盤、前立腺、胸腺、軟骨肉腫、マクロファージにおいて存在が確認されているペプチド性細胞成長因子である（「細胞成長因子part I」日本組織培養学会編、15～20頁、朝倉書店）。bFGFは当初、BALB/c 3T3細胞などの線維芽細胞で強い増殖作用を示すこと（D. Gospodarowicz: Nature 249: 123, 1974）が発見され、この作用から命名された。その後、中胚葉由来のほとんどの細胞、特に血管内皮細胞の増殖を促進すること（D. Gospodarowicz: National Cancer Institute Monograph 48: 109, 1978）、また、骨格筋のサテライト細胞の増殖も促進させること（R. E. Allen: Exp. Cell Res. 152: 154, 1984）が明らかとなっている。

更に、最近においては、種々の疾患についてbFGFの臨床適用が検討され始めている。例えば、創傷治療におけるbFGFの臨床応用や、血管新生作用を用いた血管修復等へのbFGFの応用も行なわれている。

また最近では、線維芽細胞由来上皮細胞増殖因子が発見され、bFGFが線維芽細胞を活性化させることにより、線維芽細胞由来上皮細胞増殖因子の産生を増加させるのではないかと推論もなされている。

一方、気道系疾患の治療の分野では主に、喘息や慢性または急性気管支炎についての研究が活発になされてきている。その中で種々の刺激により誘導、浸潤してきた炎症性細胞による気道系の炎症反応がクローズアップされ、気道や気管支上皮細胞の障害やそれによる上皮細胞の剥離等が病態として注目されている。従って、治療剤として望まれているのは、障害を受けた上皮部位の修復を促進する作用を有する薬剤である。

本発明はこのような気道系疾患の治療および治療研究の現状に鑑みてなされたものであり、本発明の目的は、気道系疾患等で認められる気道または気管支の上皮細胞の障害、剥離部位を修復することにより気道過敏性症状を緩和し、気道系疾患の難治化の防止あるいは難治性気道系疾患の治療が可能な新たな気道系疾患治療剤を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、気道系疾患治療およびbFGFの上述のような研究動向の中にあって、上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、今回初めて、bFGFの投与により、患部における気管支上皮細胞の増殖、または増殖促進を行うことで気道系疾患の気道過敏性症状を緩和し、気道系疾患の難治化を防ぎ、難治性気道系疾患を治療することが可能であることを見出し、塩基性線維芽細胞増殖因子（以下、bFGFという）を用いて喘息、慢性または急性気管支炎などの気道系疾患治療剤として有用な薬剤を開発することに成功し、本発明を完成するに至った。

図面の簡単な説明

図1は、後述する実施例1におけるbFGFのAK-D細胞増殖促進作用を示すグラフである。

図2は、実施例1の2日目におけるbFGFのAK-D細胞増殖促進作用（図中*および**は、検定結果が*: $p<0.05$, **: $P<0.01$ であることを示す。）を示すグラフである。

図3は、後述する実施例2におけるbFGFのAK-Dサブコンフルエントからの細胞増殖作用を示すグラフである。

図4は、実施例2の3日目におけるbFGFのAK-Dサブコンフルエントからの細胞増殖作用（図中**は、検定結果が $P<0.01$ であることを示す。）を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の気道系疾患治療剤における有効成分であるbFGFは、前述したように周知の増殖因子であり、ヒト、ウシ、マウス、ラット等において存在が確認されている。いずれの動物のbFGFも生体に対する作用は基本的に同等であるが、本発明の気道系疾患治療剤を人体に適用する場合には、抗原性の点等から、人体内で産生されるbFGFのアミノ酸配列と同じアミノ酸配列を有するbFGF（以下ヒトbFGFという）を使用することが特に望ましい。

また本発明の気道系疾患治療剤においては、有効成分としてbFGFそのものだけでなくbFGFの同族体を用いてもよい。ここで、bFGFの同族体とは、下記①または②のポリペプチドを意味する。

① 特定の哺乳動物で産生されるbFGFと実質的に同一のアミノ酸配列からなるポリペプチド類の全て。ここで、実質的に同一のアミノ酸配列とは、アミノ酸配列中の1～6個のアミノ酸残基が別種のアミノ酸により置換されているが、bFGFの生物活性を有しているものをいう。

② 特定の哺乳動物で産生されるbFGFのN末端および／またはC末端、または上記①のポリペプチドのN末端および／またはC末端に、追加のアミノ酸残基から成るセグメントが追加されたポリペプチドであって、bFGFの生物活性または上記①のポリペプチドの生物活性を有しているものの全て。

なお、生体内におけるbFGFの存在量は極微量であるため、本発明の気道系疾患治療剤を工業的に安定して供給するうえからは、遺伝子組換え技術により大腸菌等の微生物または培養細胞に産生させたbFGFまたはその同族体を使用できれば、特に好ましい。bFGFまたはその同族体（この場合は一般に前記①のポリペプチド）を産生させるための遺伝子を微生物または培養細胞に組み込んだ場合、この微生物または培養細胞から産生されるものは、一般に、bFGFのN末端および／またはC末端、または上記①のポリペプチドのN末端および／またはC末端に、追加のアミノ酸セグメントが付加したもの、すなわち前述した②のポリペプチドである。

ヒトbFGFはアミノ酸146個から成るポリペプチドであるが、本発明の気道系疾患治療剤においては、ヒトbFGFの遺伝子組換え技術により得られる前

記①の同族体として、例えば公表特許公報 平2-504468号（国際公開公報第WO89/04832号）に記載のアミノ酸146個から成るポリペプチドを用いてもよい。このポリペプチドは、ヒトbFGFのアミノ酸配列を構成する69位のシステイン（Cys）および87位のシステイン（Cys）がそれぞれセリン（Ser）により置換されたものである。

また、同じく前記②の同族体として、例えば公表特許公報 昭63-500843号（国際公開公報第WO87/01728号）に記載のアミノ酸155個から成るポリペプチドを用いてもよい。このポリペプチドは、ヒトbFGFのN末端にアミノ酸9個から成るセグメントが付加されたものである。

また、N末端にMe^t（メチオニン）が付加されたアミノ酸147個から成るポリペプチドや、公表特許公報 昭63-501953号（国際公開公報第WO87/03885号）に記載のN末端にアミノ酸11個から成るセグメントが付加されたアミノ酸157個から成るポリペプチドを用いてもよい。

本発明の気道系疾患治療剤においては、bFGFおよびその同族体をそれぞれ単独で使用してもよいし、これらを併用してもよい。さらに、bFGFおよび／またはその同族体は、これらのものを有効成分としてもよいし、これら以外の薬剤を含有するものであってもよい。

本発明の気道系疾患治療剤は、上述したbFGFおよび／またはその同族体を有効成分とする薬剤である。剤型の具体例としては、bFGFおよび／またはその同族体と、生理食塩水またはその他の薬理学的に許容されうる補助剤（ブドウ糖、蔗糖、緩衝液、ヘパリン、ヒアウロン酸およびその塩、コラーゲンなど）とを含む液剤、この液剤を用いた軟膏、吸入剤、スプレー剤や注射剤、あるいはこの液剤をゲル化したゲル剤、微粉末剤等が挙げられる。本発明の気道系疾患治療剤は、全身投与剤型であっても局所投与剤型であってもよいが、全身投与に比べて副作用が少ない等の利点から、特に局所投与が好ましい。

ここに、好ましい製剤例を示す。

〔製剤例1〕 液剤

bFGF

100 μ g

クエン酸・1水和物	7.8 mg
クエン酸ナトリウム・2水和物	18.5 mg
EDTA・2Na・2水和物	3.72 mg
NaCl	900 mg
注射用蒸留水	適量
全 量	10 ml

【製剤例2】 吸入剤

bFGF	100 μ g
クエン酸・1水和物	7.8 mg
クエン酸ナトリウム・2水和物	18.5 mg
EDTA・2Na・2水和物	3.72 mg
コンドロイチン硫酸ナトリウム	500 mg
NaCl	900 mg
注射用蒸留水	適量
全 量	10 ml

【製剤例3】 軟膏剤

bFGF	1 mg
コラーゲン	10 mg
流動パラフィン	0.2 g
白色ワセリン	0.7 g
PBS	適量
全 量	1 g

【製剤例4】 注射剤

bFGF	100 μ g
ハイドロキシアパタイト	10 mg
注射用蒸留水	適量

全 量

10 ml

また本発明の気道系疾患治療剤の適応症としては、下記A～Fのものが例示される。

- A アレルギー性疾患にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - a アトピー性素因誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - b アスピリン系薬剤誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - c 職業性素因誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - d 運動誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - e その他外因性刺激誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
- B 非アレルギー性疾患にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎
感染症にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎（外因性および内因性）等
- C 呼吸障害にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - a 自律神経失調症による呼吸障害にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - b 呼吸器系疾患にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎
- D 種々の病気（例えば上記Cで例示した疾病）にともなう気道系炎症による喘息あるいは慢性または急性気管支炎
- E 酸や有機溶剤類の気道あるいは気管支障害物質吸入等および熱風吸入等による気道あるいは気管支の炎症、障害にともなう気道系疾患
- F その他呼吸器系疾患にともなった気道系疾患

本発明の気道系疾患治療剤のヒトへの有効量は、適応症の種類、気道系疾患の程度、患者の年齢や健康状態により異なるため特定することはできないが、喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎の場合で1回量で概ね0.1 μ g～10mg/患部の範囲である。また投与経路は一般に、吸入により広い範囲の患部への投与が可能となるが、患部への直接塗抹や注入が可能であれば直接的な投与でもよい。また、局所投与が困難であれば、経口や静注などによる全身投与でもよい。

なお本発明の気道系疾患治療剤は、家畜、愛玩哺乳動物、飼育化野生動物等の

温血動物における気道系疾患の治療に適用してもよい。この場合には、例えばウシbFGFおよび／またはその同族体を使用してもよく、剤型および投与量はヒトに対する剤型および投与量と同様である。

以下、実施例により本発明の気道系疾患治療剤の作用効果について説明する。

〔実施例1〕 bFGFの継代培養ネコ気管支上皮細胞株AK-Dに対する細胞増殖促進作用

継代培養ネコ気管支上皮細胞株AK-D (ATCC CCL-150) をHam・F-12K (10%FCS) 細胞培養液 (Flow Laboratories製) で継代培養を行い、第45代の細胞を試験に用いた。10%FCSを含むHam・F-12KにヒトbFGF (遺伝子組換え技術により得たもの) 0.1から10ng/mlを添加した 10^5 個/mlのAK-D懸濁液100 μ lを96穴培養皿 (Falcon製) に播種し、炭酸ガス恒温槽で培養した。1群3例とした。培養開始時点を0日目とし、1日毎に3日目まで増殖能の測定を行った。測定にはMTT assay法 (「医学のあゆみ」、128巻11号、733~735頁、1984年) を用いた。すなわち、各ウェルに5mg/mlのMTT溶液 (3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウム・プロマイドをPBSに溶解) を10 μ l添加し、6時間培養後、0.04Nの塩酸-イソプロピルアルコール溶液100 μ lを加え、よく攪拌し、主波長540nm、副波長690nmで分光光度計を用いて吸光度を測定した。結果を図1に示す。

図1から明らかなように、bFGFは0.1~10ng/mlの範囲で用量依存的にAK-Dの細胞増殖促進作用を示した。また培養開始2日目の増殖促進作用は特に著しいため、2日目における細胞増殖促進作用について図2に記した。

図2に示した通り、bFGFは0.1ng/mlから有意にAK-D細胞増殖促進作用を示し、その作用は1ng/mlでほぼプラトーに達した。

〔実施例2〕 bFGFの継代培養ネコ気管支上皮細胞株AK-Dに対する細胞増殖作用

継代培養ネコ気管支上皮細胞株AK-DをHam・F-12K (10%FCS) 細胞培養液で継代培養を行い、第45代の細胞を試験に用いた。10%FCSを含むHam・F-12Kの 10^5 個/mlのAK-D懸濁液 $100\mu\text{l}$ を96穴培養皿に播種し、炭酸ガス恒温槽で培養した。培養開始後、4日間でサブコンフルエント (subconfluent) になる。このサブコンフルエントのウェル中の培養液をFCSを除いたF-12Kに置換し、ヒトbFGF (遺伝子組換え技術により得たもの) 0.3 から 30 ng/ml を添加し、再び炭酸ガス恒温槽で培養した。1群3例とした。本培養開始時点を0日目とし3日目まで細胞増殖能の測定を行った。測定にはMTT assay法を用いた。すなわち、各ウェルに 5 mg/ml のMTT溶液 (3-(4, 5-ジメチル-2-チアゾリル)-2, 5-ジフェニル-2H-テトラゾリウム・フルマイドをPBSに溶解) を $10\mu\text{l}$ 添加し、6時間培養後、 0.04 N の塩酸-イソプロピルアルコール溶液 $100\mu\text{l}$ を加え、よく攪拌し、主波長 540 nm 、副波長 690 nm で分光光度計を用いて吸光度を測定した。結果を図3に示した。

図3に示した通り、サブコンフルエントからの細胞増殖はコントロール群においては認められなかったが、bFGF投与群においては濃度依存的にAK-D細胞の増殖を認めた。

3日目における細胞増殖作用を図4に記した。図4よりわかるようにbFGF投与群では、 3 ng/ml から濃度依存的に細胞増殖作用が有意に認められた。

以上説明したように、本発明によれば、種々の気道系疾患の、特に炎症により損傷を受けた、気管または気管支上皮細胞の剥離部位あるいは障害部位の治療を行うことができる新たな気道系疾患治療剤、それを用いた気道系疾患治療方法を提供することが可能となる。

請求の範囲

1. 塩基性線維芽細胞増殖因子および／またはその同族体を有効成分として含有する気道系疾患治療剤。
2. 塩基性線維芽細胞増殖因子および／またはその同族体が、遺伝子組換え技術により微生物または培養細胞に産生させたヒト塩基性線維芽細胞増殖因子および／またはその同族体である請求項1記載の治療剤。
3. 同族体が、アミノ酸154個から成るポリペプチドであって、ヒトbFGFのN末端にアミノ酸8個から成るセグメントが付加されたもの、アミノ酸155個から成るポリペプチドであって、ヒトbFGFのN末端にアミノ酸9個から成るセグメントが付加されたもの、N末端にMet-（メチオニン）が付加されたアミノ酸147個から成るポリペプチドまたはN末端にアミノ酸11個から成るセグメントが付加されたアミノ酸157個から成るポリペプチドから選ばれる請求項2記載の治療剤。
4. 剤型が、患部またはその近傍に直接的に投与し得る剤型である請求項1記載の治療剤。
5. 剤型が、液剤、軟膏剤、吸入剤、スプレー剤、注射剤、ゲル剤および微粉末剤から選ばれる請求項4記載の治療剤。
6. 気道系疾患が、
 - A アレルギー性疾患にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - a アトピー性素因誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - b アスピリン系薬剤誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - c 職業性素因誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - d 運動誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - e その他外因性刺激誘発喘息あるいは慢性または急性気管支炎
 - B 非アレルギー性疾患にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎
感染症にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎（外因性および内因性）等

C 呼吸障害にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎

a 自律神経失調症による呼吸障害にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎

b 呼吸器系疾患にともなう喘息あるいは慢性または急性気管支炎

D 種々の病気（例えば上記Cで例示した疾病）にともなう気道系炎症による喘息あるいは慢性または急性気管支炎

E 酸や有機溶剤類の気道あるいは気管支障害物質吸入等および熱風吸入等による気道あるいは気管支の炎症、障害にともなう気道系疾患

F その他呼吸器系疾患にともなった気道系疾患

から成る群から選ばれる請求項1記載の治療剤。

7. 請求項1記載の治療剤を投与する気道系疾患治療方法。

8. 治療剤を患部またはその近傍に直接的に投与する請求項7記載の治療方法。

9. 塩基性線維芽細胞増殖因子および／またはその同族体を有効成分として含有する温血動物の気道系疾患治療剤。

10. 請求項9記載の治療剤を投与する温血動物の気道系疾患治療方法。

図1

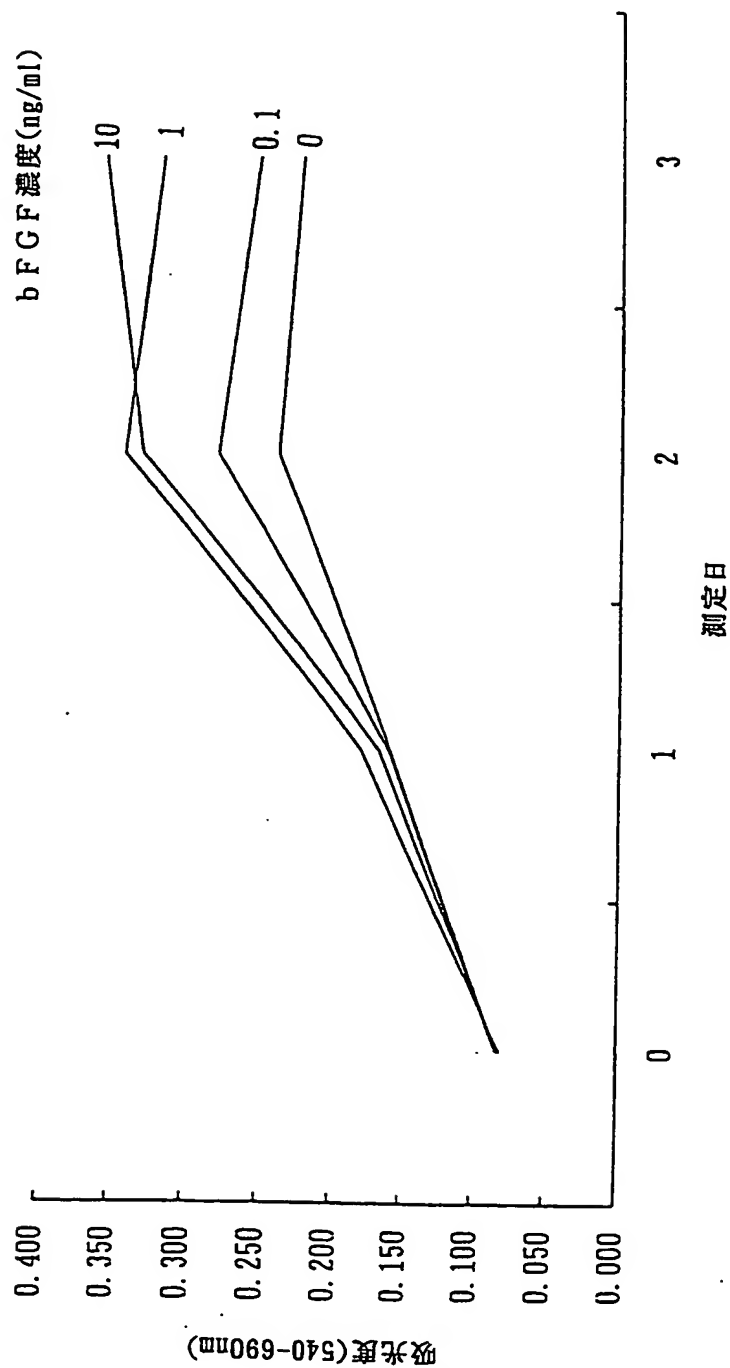


図 2

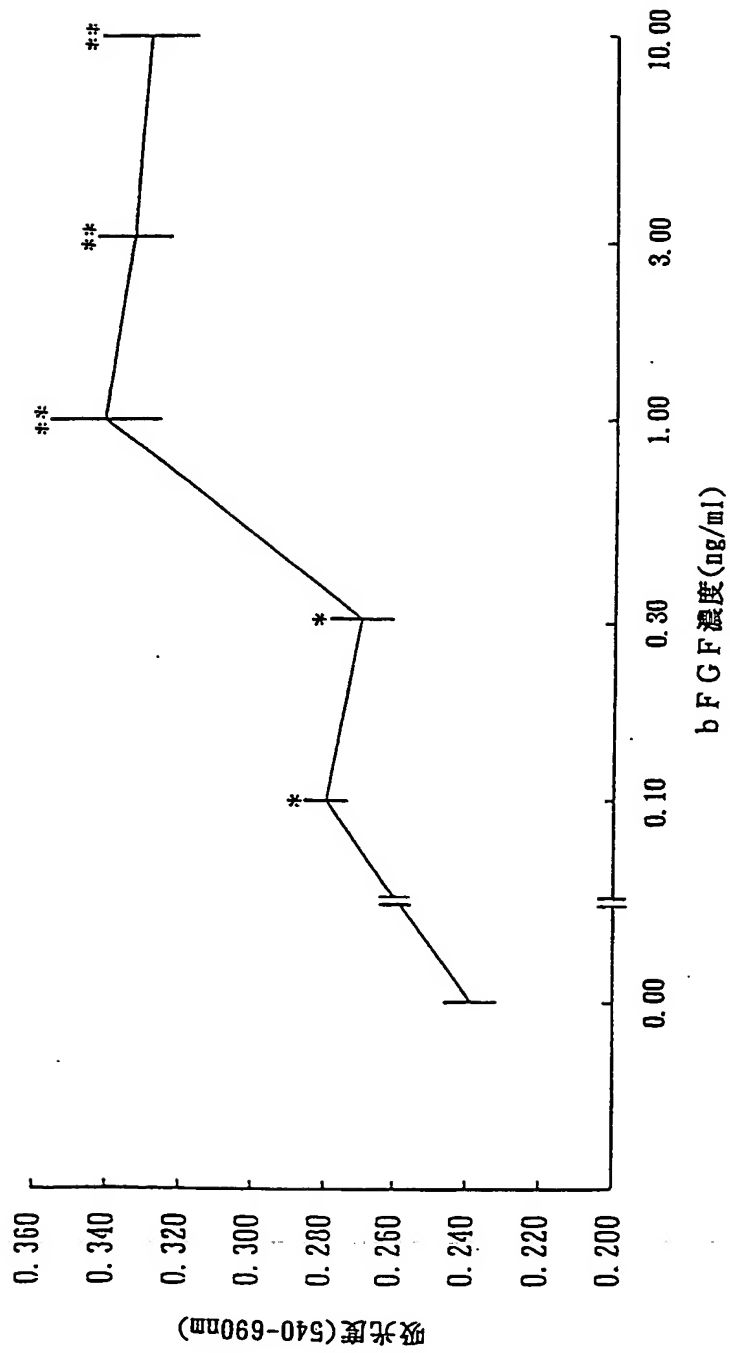


図3

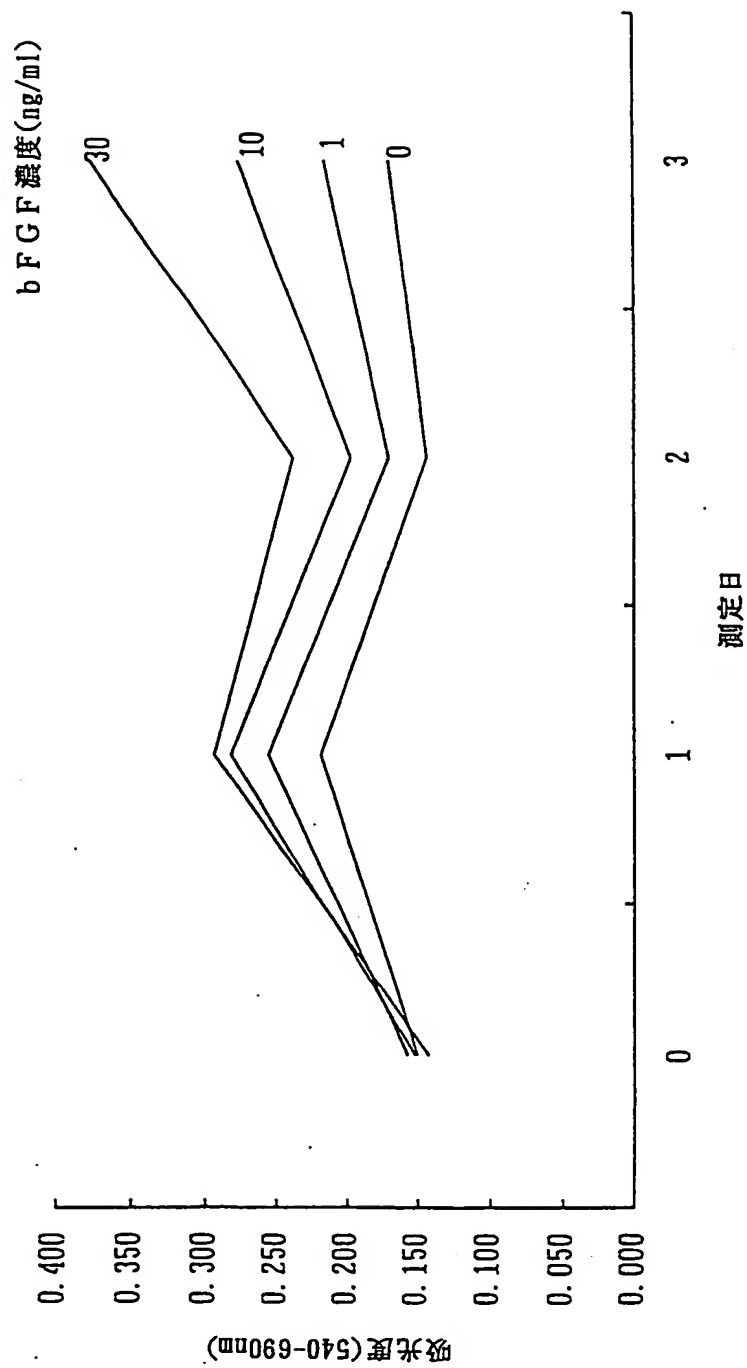
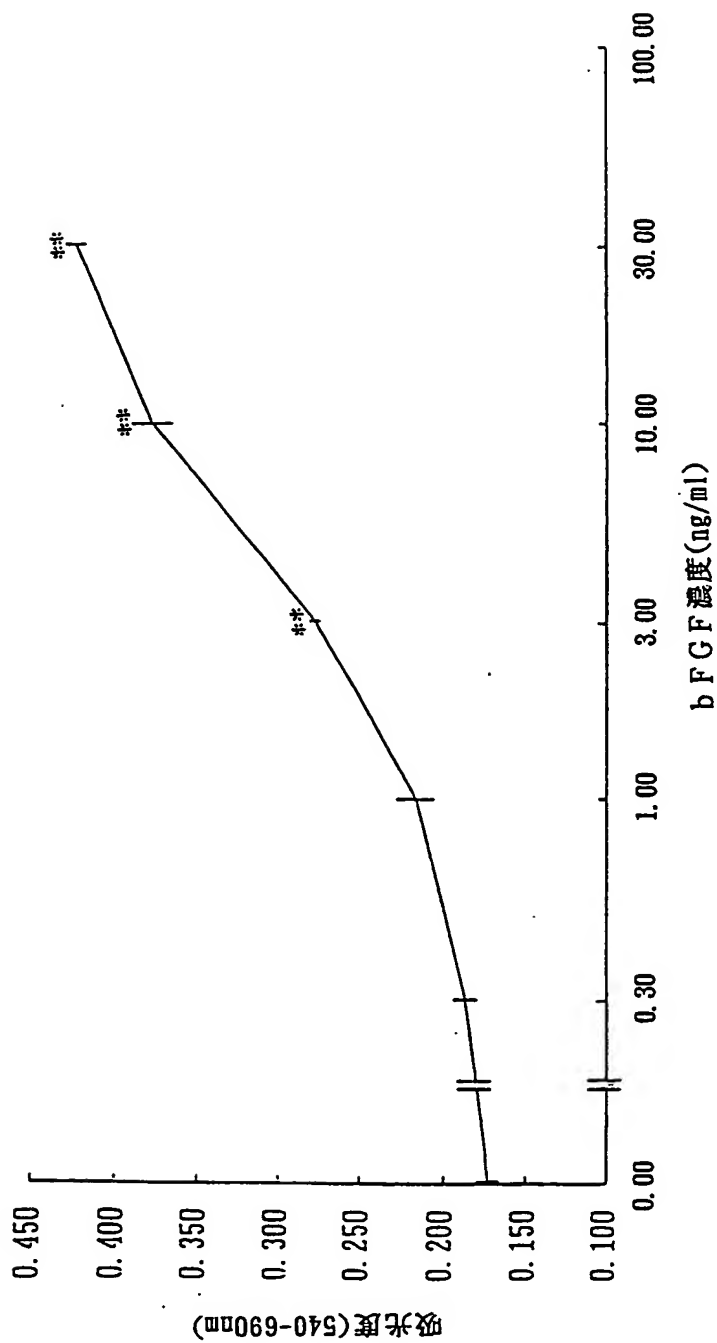


図4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00189

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl ⁵ A61K37/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl ⁵ A61K37/02		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-130230 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), June 4, 1991 (04. 06. 91), (Family: none)	1-6, 9
A	JP, A, 3-47198 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), February 28, 1991 (28. 02. 91), (Family: none)	1-6, 9
A	JP, A, 2-231429 (Merck Patent GmbH), September 13, 1990 (13. 09. 90), & EP, A, 378852	1-6, 9
A	JP, A, 2-138223 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), May 28, 1990 (28. 05. 90), & EP, A, 345660	1-6, 9
A	JP, A, 63-54328 (The University of Washington),	1-6, 9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
April 23, 1993 (23. 04. 93)		May 18, 1993 (18. 05. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00189

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	March 8, 1988 (08. 03. 88), & EP, A, 243179 & US, A, 4760131	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00189

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7, 8, 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 7, 8 and 10 relate to the methods for treatment of the human or animal body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 (2)(a)(i) of PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁵ A 61 K 37 / 02		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁵ A 61 K 37 / 02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP. A. 3-130230 (武田薬品工業株式会社) 4. 6月. 1991 (04. 06. 91) (ファミリーなし)	1-6, 9
A	JP. A. 3-47198 (武田薬品工業株式会社) 28. 2月. 1991 (28. 02. 91) (ファミリーなし)	1-6, 9
A	JP. A. 2-231429 (メルク・パテント・ゲゼルシャフト・ ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 13. 9月. 1990 (13. 09. 90)	1-6, 9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
23. 04. 93		18.05.93
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 松浦新司 ㊞ 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>&EP, A, 378852</p> <p>JP, A, 2-138223 (武田薬品工業株式会社)</p> <p>28. 5月. 1990 (28. 05. 90)</p> <p>&EP, A, 345660</p>	1-6, 9
A	<p>JP, A, 63-54328 (ザ・ユニバーシティ・オブ・ワシントン)</p> <p>8. 3月. 1988 (08. 03. 88)</p> <p>&EP, A, 243179&US, A, 4760131</p>	1-6, 9

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 7, 8, 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲 7, 8 及び 10 は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT 17条(2)(a)(i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。